

La sabia de la inmunología

¿Y si la verdadera edad no la marcara la fecha de nacimiento sino el estado de nuestras defensas? Esa revolucionaria idea se defiende desde el laboratorio de la DRA. MARÍA MITTELBRUNN, una de las mayores expertas internacionales en inmunología del envejecimiento, que ha encontrado en el sistema inmune la llave para rejuvenecer nuestro organismo.

—Mamen Infante. Fotos : Lupe de la Vallina. Realiza: Cristina García Vivanco.



La científica titular del CSIC en su laboratorio de Inmunometabolismo e Inflamación en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa de Madrid. Lleva camisa de lino azul marino, Uniqlo, y pantalón marino, Purificación García. Brazaletes, Moliane.

En el mundillo de la investigación llaman a María Mittelbrunn “la crack de la inmunología”. Doctora en Bioquímica, científica titular del CSIC, líder del Laboratorio de Inmunometabolismo e Inflamación en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa y, desde 2024, también académica de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales de España, este otoño dará el salto al CaixaResearch Institute como líder de grupo *senior* con un objetivo: aportar su conocimiento en el campo de la inmunología para poder proporcionar nuevas terapias. Sus estantes están llenos de premios: el L’Oréal-UNESCO *For Women in Science*, el de la Fundación Banco Sabadell de Investigación Biomédica, el de Joven Talento Científico Femenino en Biología y Geología de la Real Academia Española de Ciencias de España (FRACE) y el de Investigación Jesús Sierra en la categoría básica.

Con este abrumador currículum en la cabeza, mi primera impresión al encontrarme con la doctora Mittelbrunn es que rompe con cualquier estereotipo que pudiera albergar sobre cómo se ve un número uno de la investigación. ¿Científico loco recluido entre tubos de ensayo, con la bata mal abrochada y las gafas caladas en la punta de la nariz? Olvídate. En el ratito que el equipo termina de prepararla para las fotos, escucho cómo interroga a la estilista sobre dónde cazar los mejores tesoros de moda y debate conmigo sobre cosmética coreana, mientras hace fotos al arsenal del maquillador y se las manda a sus hijas adolescentes. La doctora Mittelbrunn dice estar enamorada del sistema inmunológico y lo cierto es que contagia su entusiasmo desde las primeras frases. Le pregunto cuál es, a punto de cumplir 50 años, el gran hit de su carrera. María no duda: “Posicionar mi laboratorio como líder mundial en el campo de la inmunología

y el envejecimiento”. Y lo mejor, asegura, está por llegar. Su discurso se basa en eso que los gurús de la longevidad tanto repiten: que la edad cronológica no cuenta porque la importante es la biológica y ella puntualiza: lo crucial es la edad real de tu sistema inmune. Da igual lo que ponga en el DNI, por tanto, si tu sistema defensivo no funciona a plena juventud.

Ella y su equipo en laboratorio ya saben cómo hay que intervenir esta compleja red de células, tejidos y órganos que trabajan juntos para proteger al cuerpo para, no solo vivir más, sino vivir mejor los últimos años de vida. Hablamos con ella sobre sus últimos descubrimientos científicos, que han encontrado en el sistema inmunitario la llave para rejuvenecer el organismo.

Su laboratorio ha hecho un descubrimiento que será un antes y un después en la ciencia de la longevidad: posicionar el sistema inmunitario como regulador crítico en el envejecimiento. ¿Cómo explicaría este hito a oídos profanos?

Ya se sabía que cuando envejeces, el sistema inmunitario funciona peor y eso te hace más vulnerable a las infecciones y al cáncer. Pero nosotros hemos visto, además, que también favorece la aparición de inflamación crónica

y de enfermedades asociadas a la edad que, en principio, no estaban tan relacionadas con el sistema inmune, como es el Alzheimer o las enfermedades cardiovasculares o metabólicas. Digamos que hemos posicionado al sistema inmune como el controlador del envejecimiento”. En resumen, que la edad no está en el DNI, está en el sistema inmune. El envejecimiento del sistema inmune es lo que llamamos inmunosenescencia.

Háblenos de la inmunosenescencia...

Es el deterioro que sufre el sistema inmunitario con la edad. Cuando nos hacemos mayores, nuestro sistema inmune ya no nos protege de una forma tan adecuada, pierde la memoria

inmunológica, ya no distingue lo propio y lo extraño, empieza a cometer errores, aparecen más enfermedades autoinmunes, porque el sistema reacciona contra tejido sano que debería de proteger. Lo que nosotros estudiamos en el laboratorio es exactamente eso: la inmunosenescencia, es decir, cuál es la causa de ese deterioro del sistema inmune y si podemos diseñar estrategias que lo retrasen. Este campo se ha abierto a nivel internacional desde nuestro laboratorio, donde hemos visto que el sistema inmune sabe cómo vamos a envejecer.

Antes ha mencionado la inflamación crónica, un concepto en boca de todos que no siempre se entiende bien. ¿La inflamación también envejece al sistema inmune?

Sí, pero no la inflamación aguda que se produce cuando, por ejemplo, te haces una herida y tu organismo se inflama como defensa. De lo que hablamos aquí es del llamado *inflammaging*, una inflamación que aparece en nuestro organismo cuando envejecemos y que no es aguda ni puntual, sino crónica, de bajo grado y deslocalizada. Está por todo el cuerpo y llega por el mero paso del tiempo, porque al envejecer hay células que se han ido dañando y muriendo. No es intensa, pero suficiente como para generar una neblina que no deja al sistema inmune funcionar correctamente y luchar contra el cáncer o contra las infecciones. Pero no sólo eso. El *inflammaging* también favorece la aparición de enfermedades asociadas a la edad, como

“Hemos observado que individuos con obesidad tienen el sistema inmune envejecido de forma acelerada. Cuando empiezan a hacer dieta y bajan de peso, lo rejuvenecen. Esto nos da una esperanza enorme”

las enfermedades neurodegenerativas, inflamatorias, metabólicas, autoinmunes... En fin, es causa pero también consecuencia del envejecimiento. En un primer momento se pensó que era solo una consecuencia: tú envejecías y tenías esta inflamación crónica. Sin embargo, ahora tenemos evidencia de que si se bloquean algunas de estas moléculas implicadas en el *inflammaging*, puedes retrasar el envejecimiento.

Su laboratorio trata de dar con las mejores intervenciones anti-envejecimiento basadas en el sistema inmune, por ejemplo, intervenciones nutricionales. ¿Qué tiene que ver la dieta con la inmunosenescencia?

Mucho. La mala dieta también hace envejecer al sistema inmune. Desde el laboratorio, en colaboración con el IMDEA Alimentación en la Comunidad de Madrid, hemos observado que individuos con obesidad tienen el sistema inmune envejecido de forma acelerada. Cuando empiezan a hacer dieta, cuidando la alimentación y bajan un poco de peso, rejuvenecen su sistema inmune. Esto nos da una esperanza enorme al pensar que es algo que podemos retrasar y ver que, de alguna manera, el daño no es permanente. Que podemos rejuvenecer algunos de esos daños que aparecen en el sistema inmune con la edad. Que la inmunosenescencia se puede revertir un poco.

Pues llegamos a la pregunta obligada: ¿Los hábitos de la vida pueden hacer más fuerte o rejuvenecer nuestro sistema inmune?

Sí, pero aquí voy a ser un poco repetitiva, porque es lo mismo de siempre: hay que mantenerse activos, hacer dieta sana, dormir... Nada que no se haya contado antes.

Háblenos, entonces, de otras posibles intervenciones para rejuvenecer el sistema inmunitario.

Por un lado, estamos explorando intervenciones celulares, por ejemplo, la transferencia adoptiva de células, concretamente de linfocitos. Generalmente en las transfusiones de sangre se transfunden los glóbulos rojos, las plaquetas, el plasma, pero no se suelen transfundir los linfocitos. Aquí es justo al revés. Esto ya se está haciendo en oncología, en las conocidas como terapias con células CAR-T. En ese caso, son linfocitos que han sido modificados genéticamente para reconocer un tumor específico. Se hace una transferencia adoptiva y se introducen en el individuo. Es fascinante.

Por otro lado, estudiamos posibles intervenciones farmacológicas, no nutricionales, es decir, un fármaco que rejuvenezca. También estamos investigando si podrían existir posibles intervenciones genéticas, algo que es más difícil de trasladar luego a la clínica pero que nos enseña mucho de cómo buscar nuevas aproximaciones. Y, por último, pero muy importante:

estamos muy centrados en hallar aproximaciones basadas en la microbiota.

Muchas veces cuando se habla de longevidad se recomienda mimar la microbiota como si fuera cristal de Bohemia... ¿Por qué?

Porque hay una estrecha relación entre la microbiota, el sistema inmune y la integridad del intestino. Si se rompe esa integridad y se

“Al principio se pensó que el inflammaging era solo una consecuencia: tú envejecías y tenías esta inflamación crónica. Ahora hay evidencia de que si se bloquean algunas de estas moléculas implicadas en él se puede retrasar el envejecimiento”

produce lo que se conoce como disbiosis (cuando el universo de bacterias que tenemos en nuestro tracto digestivo no está en equilibrio, se altera la barrera intestinal y esto induce a un intestino permeable), la cosa se lía porque puede haber una inflamación ya muy grande y eso provoca la aparición de muchas enfermedades y un deterioro importante del organismo. Cuidar nuestra microbiota es fundamental porque es crucial que exista ese equilibrio y las tres patas estén sanas: el intestino, el sistema inmune y la microbiota. Para eso funcionan muy bien los probióticos, porque ayudan un poco a mantener una diversidad de las bacterias. Una diversidad que, otra vez más, se pierde con el envejecimiento. No solo tenemos que cuidarnos a nosotros por dentro y por fuera, sino que hay que cuidar también el universo de bacterias que llevamos.

Pues siguiendo esa misma teoría, suena terrible pero ¿los trasplantes fecales podrían ser parte de la lucha contra el envejecimiento?

Pues mira, es muy buena pregunta. En el envejecimiento, como consecuencia en parte de que el sistema inmune se deteriora, también se ve afectada la relación con la microbiota. Cuando aparece una disbiosis, los trasplantes fecales parecen una estrategia bastante potente para rebalancear la microbiota. Por tanto, un trasplante de microbiota saludable podría llegar a utilizarse para combatir aspectos del envejecimiento. Sí, sí que lo creo. **T**

(Maquillaje y peluquería: Carlos Jerez (NS Management) para L' Oreal Professionnel).

“Cuidar la microbiota es fundamental porque es crucial que estas tres patas estén sanas: el intestino, el sistema inmune y la microbiota. Para eso funcionan muy bien los probióticos”